

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03826

研究課題名(和文) 幹細胞工学とゲノム編集の技術を用いた雌性生殖器官の機能・再生・疾患の光による制御

研究課題名(英文) Optogenetic regulation of function, regeneration and diseases of the female reproductive organ using stem cell and genome editing technologies

研究代表者

丸山 哲夫 (MARUYAMA, Tetsuo)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：10209702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、特殊な光に反応する仕組みを細胞・組織・器官に導入したうえで、光を照射することによりそれらの機能をコントロールすることを目指した。その結果、子宮の重要な機能のひとつである妊娠現象において、妊娠の成立(着床)に重要な遺伝子を光照射でピンポイントに調節することにより、マウスにおいて着床現象をコントロールできた。さらに、その仕組みの効率的な導入を目的として、組織工学を用いてラット子宮の部分的な再生方法を開発した。また、光照射による子宮疾患の制御を念頭において、子宮内膜症、子宮内膜癌および子宮筋腫の発生・進展における幹細胞やゲノム異常の役割の一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において示された光照射による着床制御は、不妊症、不育症、および子宮に関連する周産期疾患や腫瘍性疾患に対する光照射治療という新しい治療様式・戦略を提示することに加えて、その実現化に向けての基盤となる成果である。さらに、時空間的な現象である着床を光照射のオンオフで自在に解析できる新しい研究手法であることと、その結果もたらされ得る着床のメカニズムのさらなる解明が期待できる点で学術的意義が高い。新しい子宮の再生・再建技術ならびに子宮関連疾患における幹細胞とゲノム異常の役割の解明は、光照射治療の実現化に向けての科学的根拠と技術基盤を与えうる点でも学術的社会的意義が高い成果である。

研究成果の概要(英文)：In this study we aimed to optogenetically regulate the function, regeneration, diseases of the female reproductive organ with the combinatory use of stem cell biology, genome editing technology, and tissue engineering. As a result, we were able to control embryo implantation, one of the important uterine functions, in a spatiotemporal manner through optogenetic genome editing of a molecule essential for implantation in mice. To achieve an efficient introduction of the optogenetic system into the tissue and organ, we developed a novel bioengineering method for the partial regeneration of the uterus in rats. To obtain the basis for the optogenetic regulation of the genesis and progression of uterus-associated disorders, we explored the roles of stem cells and genomic abnormalities in the pathogenesis of endometriosis, endometrial cancer, and leiomyoma.

研究分野：生殖医学

キーワード：光遺伝学 ゲノム編集 幹細胞 再生医学 子宮 子宮内膜症 子宮筋腫 子宮内膜癌

## 1. 研究開始当初の背景

雌性生殖器官の構造不全のひとつには、アッシャーマン症候群や頻回の子宮内容除去術による子宮内膜の欠損や菲薄化がある。これは着床障害や流産を惹起し、不妊症や不育症の原因になる。この構造不全に加えて、反復着床障害など子宮内膜の機能不全も不妊症や不育症を引き起こす。しかしながら、これらの病態メカニズムが未だ十分に解明されておらず、有効な治療法も無い。

子宮内膜では、時間的空間的な遺伝子発現変化が増殖・分化・再生のダイナミズムを担う。その制御には、時空間的な介入が可能なシステムを導入する必要がある。従来、時空間的な遺伝子発現制御にはドキシサイクリン誘導性プロモーターやホルモン受容体を用いたシステムが用いられてきたが、そのシステムを駆動するために投与するドキシサイクリンやホルモン自体が、対象細胞・組織に影響を及ぼす。本研究開始当初の時点で、光応答システムと光照射により、任意の時間に任意の細胞で任意の遺伝子の発現変化を誘導することが可能になった (Yizhar et al., Cell, 2011)。この光遺伝学とゲノム編集技術 (CRISPR/ CAS9 システム) を組み合わせることにより、佐藤らにより光 (blue LED light) 応答性にゲノム編集が可能なシステムが開発された (Nihongaki, et al., Nat Biotech, 2015)。このシステムを導入することにより、子宮を中心に雌性生殖器官の機能関連遺伝子を光応答性に制御するとともに、このシステムを組み込んだ細胞を用いた再生治療の開発や雌性生殖器官疾患の病態解明を目指すことにした。

子宮の構造的欠損については細胞治療が試みられているが、細胞量不足とその足場不足から十分な組織構築が得られない。これまで申請者らは、組織から細胞を除去する脱細胞化、および脱細胞化された組織骨格に新たに細胞を移入する再細胞化の技術を用いて、ラットにおいて子宮の部分的な再生・再建に成功した (Miyazaki & Maruyama, Biomaterials, 2014; Miki, et al., Biol Reprod, 2019)。この成果に基づき、細胞だけを移植するのではなく、子宮内膜組織の脱細胞骨格を細胞の担体として、あるいは予め脱細胞骨格を再細胞化して移植することにより、子宮内膜の再生・再建を行い、もって子宮内膜の構造的欠損を解決する着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究では、【1】光照射によるゲノム編集により雌性生殖器官の特定の細胞における特定の遺伝子の発現を時空間的に制御するシステム、【2】雌性生殖器官から細胞を除去して得られた細胞外基質のみを有する足場 (脱細胞化雌性生殖器官骨格を細胞・組織の導入・運搬・維持の担体として用いるシステム)、【3】幹細胞を起点として雌性生殖器官の構成細胞・組織を作製するシステム (幹細胞工学)、の三つのシステムを単独あるいは複合的に開発し用いることを通じて、雌性生殖器官の機能・再生・疾患を制御する新しい研究ツールと治療技術に関する基盤知見を得ることと、それらを用いて疾患の病態メカニズムを解明することを目的とする。以下の研究を行った。

- 1) 光応答性 CRISPR/CAS9 システムによるマウス生殖能の in vivo 制御
- 2) ラットにおける子宮内膜脱細胞化骨格 (decellularized endometrial scaffold: DES) による子宮内膜の全層再生
- 3) 正常子宮平滑筋細胞に対する MED12 変異導入による機能的病因解析
- 4) 子宮内膜癌細胞における癌幹細胞の同定と特性解析
- 5) 子宮内膜幹細胞マーカー SUSD2/W5C5 を用いた子宮内膜症病変における幹細胞様細胞の同定と細胞特性の解析

## 3. 研究の方法

- 1) 光応答性 CRISPR/CAS9 システムによるマウス生殖能の in vivo 制御  
光 CAS9 生殖制御モデルを作るべく、着床期に特異的に発現し着床を制御する leukemia inhibitory factor (LIF) に対する gRNA (Lif-gRNA) を作成した。交配確認後、ICR 雌マウス 2.5dpc に光 CAS9 プラスミドに加えて対照 gRNA (Ctrl-gRNA) あるいは Lif-gRNA を腹腔内投与し、3.5dpc に青色 LED をマウス全体に 24 時間照射した。4.5dpc で LIF の発現を確認し、7.5dpc で着床数を検討した。さらにレスキュー実験として、Lif-gRNA 投与群の LED 照射前にリコンビナント LIF (rLIF) を子宮内へ投与し、着床数の検討を行った。
- 2) ラットにおける DES による子宮内膜の全層再生  
ドナーラットから内膜全層を管状構造で摘出し、界面活性剤を用いて DES を作成した。レシピエントラットは、両子宮角から内膜全層を管状構造に欠損させ、一方の子宮角の欠損部に癒着防止目的にシリコン管のみを留置固定し (CTR 群)、反対側にはシリコン管を挿入した DES を移植した (DES 群)。移植後 1 か月で子宮を摘出し、組織学的および免疫蛍光染色にて解析した。
- 3) 正常子宮平滑筋細胞に対する MED12 変異導入による機能的病因解析  
ヒト子宮筋腫の約 70% にみられる mediator complex subunit 12 (MED12) の変異を、マウス子宮平滑筋に導入すると子宮筋腫が発生することから、MED12 は子宮筋腫の原因遺伝子と考えられている。しかし、ヒト細胞を用いた MED12 変異の病因解析はこれまで行われていなかったため、MED12 変異の導入による機能解析を行った。手術検体よりヒト子宮平滑筋細胞 (uterine smooth muscle cell, USMC) の分離を行った。CRISPR/CAS9 システムにより、USMC に子宮筋腫で高頻度な MED12 変異を導入した (mtUSMC)。USMC および mtUSMC に対し、増殖能

や子宮筋腫に特徴的なコラーゲン産生能,及び免疫不全マウスへの腎被膜下移植による造腫瘍能を,さらに筋腫に関わる成長因子 TGFβ3 を添加して同様に検討した.

- 4) 子宮内膜癌細胞における癌幹細胞の同定と特性解析  
子宮内膜癌細胞株より癌幹細胞を同定しその癌幹細胞に選択的に作用する薬剤の探索を行った.癌幹細胞特性の検証実験として,増殖能,コロニー形成能,および浸潤能といった in vitro 解析に加えて,免疫不全マウスへの移植をすることで in vivo での造腫瘍能も調べた.癌幹細胞へ選択的に作用する候補薬剤から,上記の癌幹細胞特性を選択的に阻害する薬剤を調べた.
  - 5) 子宮内膜幹細胞マーカーSUSD2/W5C5 を用いた子宮内膜症病変における幹細胞様細胞の同定と細胞特性の解析  
子宮内膜症(内膜症)の病因仮説として,移植説や化生説に加えて,近年,内膜症細胞の由来が子宮内膜の幹細胞であるとする内膜症幹細胞説が提唱されている.同説を検証する一環として,内膜症病巣における子宮内膜幹細胞の表面抗原 SUSD2/W5C5 (以下, W5C5)を有する細胞の存在とその幹細胞特性の有無を明らかにすることを目的とした.内膜症性卵巣嚢胞組織(対象者 32 名,平均 35.7±7.8 歳)から機械的分散および酵素処理により内膜症間質細胞を分離し,フローサイトメトリーで W5C5 を含む細胞表面抗原の解析を行った.内膜症組織から W5C5 陽性および陰性細胞(W5C5<sup>+</sup>および W5C5<sup>-</sup>)を分離した後,コロニー形成試験と分化誘導実験により自己複製能と多分化能をそれぞれ評価した.また抗 W5C5 抗体による内膜症組織の免疫染色を行った.
4. 研究成果
- 1) 光応答性 CRISPR/CAS9 システムによるマウス生殖能の in vivo 制御  
LED 照射を行った交配 4.5dpc マウス子宮内膜腺上皮において, Ctrl 群では強い LIF 発現が認められたが, Lif-gRNA 投与群では LIF の発現が減少した.さらに, 7.5dpc マウス子宮では Ctrl 群に比較して Lif-gRNA 群では着床数が有意に減少したが, rLIF 投与により Lif-gRNA 群による着床数の減少がキャンセルされ妊孕能が回復した.  
光 CAS9 により,時間的空間的にマウスの生殖能(胚受容能)を制御することに成功した.本システムは,時空間的イベントである着床現象を制御する因子の同定やメカニズムを解明するうえで,有用なシステムになり得ると考えられる.
  - 2) ラットにおける DES による子宮内膜の全層再生  
DES 群においては内膜間質の面積比(間質/全体)および内膜間質の核数比(間質/全体)は有意に多く(DES 群 vs CTR 群:それぞれ 0.32 ± 0.025 vs 0.23 ± 0.032; P<0.05, 0.30 ± 0.020 vs 0.23 ± 0.024; P<0.05), DES は内膜間質部の再生を促進した(n=5).しかしながら,両子宮角の移植部位で管腔上皮および腺管上皮は十分に修復されなかった. DES はラットの子宮内膜全周全層欠損部位において,内膜間質の再生を促進するポテンシャルを有していた.
  - 3) 正常子宮平滑筋細胞に対する MED12 変異導入による機能的病因解析  
USMC は正常核型で MED12 の変異も無く, in vivo での造腫瘍能は認められなかった. USMC に比較して mtUSMC では, in vitro での増殖能や in vivo での造腫瘍能差は無かったものの, in vitro においてコラーゲン(type I)産生能が高く,エストロゲン,黄体ホルモンおよび TGFβ3 の存在下で,その産生は増強される傾向にあった. MED12 変異により筋腫特性のひとつであるコラーゲン産生能の増強は認められたが, MED12 変異のみではその他の筋腫特性を誘導することができなかった.他の追加因子や子宮筋幹細胞への選択的な MED12 変異の導入が筋腫特性の十分な獲得には必要である可能性が示唆された.
  - 4) 子宮内膜癌細胞における癌幹細胞の同定と特性解析  
様々な子宮内膜癌細胞株を調べた結果,高分化型腺癌由来の内膜癌細胞株である HHUA に幹細胞特性を有する side population (SP)細胞が少数存在していた.候補薬剤のうち,この HHUA-SP の癌幹細胞特性を最も阻害する薬剤はソラフェニブであった. HHUA および HHUA-SP を用いた本研究での実験システムは,今後内膜癌幹細胞選択的(特異的)薬剤のスクリーニングシステムとしての有用であることが示された.また,現在内膜癌には適用の無いソラフェニブを今後は内膜癌治療のラインアップに加えるべき科学的根拠が得られた.
  - 5) 子宮内膜幹細胞マーカーSUSD2/W5C5 を用いた子宮内膜症病変における幹細胞様細胞の同定と細胞特性の解析  
分離した内膜症間質細胞の 28.2±9.5%は W5C5<sup>+</sup>であった. W5C5<sup>+</sup>のコロニー形成能は W5C5<sup>-</sup>に比して有意に高く(0.89% vs 0.30%, p<0.05), W5C5<sup>+</sup>は軟骨・骨・脂肪・筋細胞への多分化能も有したが, W5C5<sup>-</sup>では認めなかった.免疫染色では,血管周囲に存在する内膜間質マーカー CD10 陽性細胞の多くが W5C5 を共発現していたが,腺上皮とその近傍には W5C5<sup>+</sup>は認め

られなかった。内膜症間質にも、正所性内膜と同様の W5C5 陽性細胞が存在し幹細胞特性である自己複製能と多分化能を有していた。正所性内膜由来の W5C5 陽性細胞が、幹細胞様の細胞として内膜症間質成分の発生・進展に寄与している可能性が示唆された。

以上より、子宮の重要な機能のひとつである妊娠現象において、妊娠の成立（着床）に重要な遺伝子を光照射でピンポイントに調節することにより、マウスにおいて着床現象をコントロールできた。さらに、その仕組みの効率的な導入を目的として、組織工学を用いてラット子宮の部分的な再生方法を開発した。また、光照射による子宮疾患の制御を念頭において、子宮内膜症、子宮内膜癌および子宮筋腫の発生・進展における幹細胞やゲノム異常の役割の一端を明らかにした。

本研究において示された光照射による着床制御は、不妊症、不育症、および子宮に関連する周産期疾患や腫瘍性疾患に対する光照射治療という新しい治療様式・戦略を提示することに加えて、その実現化に向けての基盤となる成果である。さらに、時空間的な現象である着床を光照射のオンオフで自在に解析できる新しい研究手法であることと、その結果もたらされ得る着床のメカニズムのさらなる解明が期待できる点で学術的意義が高い。新しい子宮の再生・再建技術ならびに子宮関連疾患における幹細胞とゲノム異常の役割の解明は、光照射治療の実現化に向けての科学的根拠と技術基盤を与えうる点でも学術的社会的意義が高い成果である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Yoshimasa Yushi, Takao Tomoka, Katakura Satomi, Tomisato Shoko, Masuda Hirotaka, Tanaka Mamoru, Maruyama Tetsuo	4. 巻 24
2. 論文標題 A Decellularized Uterine Endometrial Scaffold Enhances Regeneration of the Endometrium in Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7605 ~ 7605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24087605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Yoshiko, Tsuzuki-Nakao Tomoko, Kida Naoko, Matsuo Yoshiyuki, Maruyama Tetsuo, Okada Hidetaka, Hirota Kiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Inflammatory Cytokine-Induced HIF-1 Activation Promotes Epithelial Mesenchymal Transition in Endometrial Epithelial Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 210 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines11010210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Mitsutoshi, Ishikawa Tomonori, Iwasa Takeshi, Maruyama Tetsuo, Yumura Yasushi, Yoshino Osamu, Hirota Yasushi, Tsujimura Akira, Kuji Naoaki, Osuga Yutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Guidelines for Reproductive Medicine in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takao Tomoka, Masuda Hirotaka, Kajitani Takashi, Miki Fumie, Miyazaki Kaoru, Yoshimasa Yushi, Katakura Satomi, Tomisato Shoko, Uchida Sayaka, Uchida Hiroshi, Tanaka Mamoru, Maruyama Tetsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Sorafenib targets and inhibits the oncogenic properties of endometrial cancer stem cells via the RAF/ERK pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-022-02888-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takao Tomoka, Ono Masanori, Yoshimasa Yushi, Masuda Hirotaka, Maruyama Tetsuo	4. 巻 3
2. 論文標題 A mediator complex subunit 12 gain-of-function mutation induces partial leiomyoma cell properties in human uterine smooth muscle cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 F&S Science	6. 最初と最後の頁 288 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xfss.2022.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Ryuichi, Takasawa Kei, Gau Maki, Tsuji-Hosokawa Atsumi, Fukami Maki, Sreenivasan Rajini, Maruyama Tetsuo, Tucker Elena J, Zhao Liang, Bowles Josephine, Sinclair Andrew, Koopman Peter, Hayashizaki Yoshihide, Morio Tomohiro, Kashimada Kenichi	4. 巻 31
2. 論文標題 Two ovarian candidate enhancers, identified by time series enhancer RNA analyses, harbor rare genetic variations identified in ovarian insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 2223 ~ 2235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddac023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujita Arimi, Noguchi Saki, Hamada Rika, Inoue Satoko, Shimada Tsutomu, Katakura Satomi, Maruyama Tetsuo, Sai Yoshimichi, Nishimura Tomohiro, Tomi Masatoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Limited Impact of Murine Placental MDR1 on Fetal Exposure of Certain Drugs Explained by Bypass Transfer Between Adjacent Syncytiotrophoblast Layers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 1645 ~ 1658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03165-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama T	4. 巻 12
2. 論文標題 A revised stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Pers Med	6. 最初と最後の頁 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm12020216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa R, Takasawa K, Tusji-Hosokawa A, Kawaji H, Murakawa Y, Takada S, Mikami M, Narumi S, Fukami M, Sreenivasan R, Maruyama T, Tucker E, Zhao L, Bowles J, Sinclair A, Koopman P, Hayashizaki Y, Morio T, Kashimada K	4. 巻 in press
2. 論文標題 Two ovarian candidate enhancers, identified by time series enhancer RNA analyses, harbor rare genetic variation identified in ovarian insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddac023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita A, Noguchi S, Hamada R, Inoue S, Shimada T, Katakura S, Maruyama T, Sai Y, Nishimura T, Tomi M	4. 巻 in press
2. 論文標題 Limited impact of murine placental MDR1 on fetal exposure explained by bypass transfer between adjacent syncytiotrophoblast layers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharm Res	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03165-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimasa Y, Maruyama T	4. 巻 28
2. 論文標題 Bioengineering of the Uterus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reprod Sci	6. 最初と最後の頁 1596-1611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43032-021-00503-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Otabe T, Nihongaki Y, Sato M	4. 巻 2312
2. 論文標題 Optical Control of Genome Editing by Photoactivatable Cas9	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 225-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1441-9_13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kida N, Matsuo Y, Hashimoto Y, Nishi K, Tsuzuki-Nakao T, Bono H, Maruyama T, Hirota K, Okada H	4. 巻 10
2. 論文標題 Cigarette smoke extract activates hypoxia-inducible factors in a reactive oxygen species-dependent manner in stroma cells from human endometrium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel)	6. 最初と最後の頁 E48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10010048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takao T, Sato M, Maruyama T	4. 巻 117
2. 論文標題 Optogenetic regulation of embryo implantation in mice using photoactivatable CRISPR-Cas9	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 28579-28581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2016850117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katakura S, Takao T, Arase T, Yoshimasa Y, Tomisato S, Uchida S, Masuda H, Uchida H, Tanaka M, Maruyama T	4. 巻 101
2. 論文標題 UDP-glucose, a cellular danger signal, and nucleotide receptor P2Y14 enhance the invasion of human extravillous trophoblast cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 194-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2020.09.061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高尾知佳, 升田博隆, 佐藤守俊, 丸山哲夫	4. 巻 25
2. 論文標題 光応答性CRISPR/Cas9システムを用いたマウス子宮における胚着床のin vivo制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本生殖内分泌学会雑誌	6. 最初と最後の頁 17-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 丸山哲夫	4. 巻 69
2. 論文標題 【内膜症を極める - 内膜の機能と着床をめぐる最近の話題 - 】 子宮内膜の幹細胞と再生医学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1069-1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Shoko Tomisato, Tomoka Takao, Eiko Maki, Satomi Katakura, Yushi Yoshimasa, Hirotaka Masuda, Mamoru Tanaka, Kaori Koga, Yutaka Osuga, Tetsuo Maruyama
2. 発表標題 Identification and Characterization of Stem Cell-Like Cells in Endometriotic Lesions Using an Endometrial Mesenchymal Stem Cell Marker SUSD2.
3. 学会等名 70th Annual Scientific Meeting of the Society for Reproductive Investigation (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉政 佑之、丸山 哲夫、高尾 知佳、升田 博隆、片倉 慧美、富里 祥子、内田 明花、内田 浩、田中 守
2. 発表標題 子宮内膜脱細胞化骨格は子宮内膜が全周性全層欠損した子宮の内膜間質部の再生を促進する
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸山哲夫
2. 発表標題 免疫と疼痛の性差から子宮内膜症とその治療を考える
3. 学会等名 第44回日本エンドメトリオーシス学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 5. 吉政佑之、丸山哲夫、高尾知佳、升田博隆、片倉慧美、富里祥子、内田明花、内田 浩、田中 守
2. 発表標題 子宮内膜脱細胞化骨格による子宮内膜の全層欠損の修復・再生の試み
3. 学会等名 第67回日本生殖医療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 7. 富里祥子、丸山哲夫、片倉慧美、吉政佑之、内田明花、内田 浩、升田博隆、青木大輔、田中 守、甲賀かをり、牧 瑛子、大須賀穰
2. 発表標題 子宮内膜幹細胞マーカーSUSD2/W5C5を用いた子宮内膜症病変における幹細胞様細胞の同定と細胞特性の解析
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸山哲夫
2. 発表標題 [ランチョンセミナー] 性差とアンドロゲンから子宮内膜症の疼痛を考える
3. 学会等名 第43回日本エンドメトリオーシス学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川竜一、高澤 啓、我有菜希、辻（細川）敦美、川路英哉、村川泰裕、高田修治、三上剛史、鳴海覚志、深見真紀、丸山哲夫、林崎良英、森尾友宏、鹿島田健一
2. 発表標題 マウスを用いた経済的エンハンサーRNA解析による卵巣体細胞特異的エンハンサー交付領域および疾患感受性領域の同定
3. 学会等名 第26回日本生殖内分泌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富里祥子, 丸山哲夫, 高尾知佳, 片倉慧美, 吉政佑之, 内田明花, 内田 浩, 升田博隆, 田中 守, 甲賀かをり, 大須賀穰
2. 発表標題 子宮内膜症病巣における幹細胞マーカーSUSD2/W5C5陽性細胞の同定とその幹細胞特性の同定とその幹細胞特性の解析
3. 学会等名 第66回日本生殖医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satomi Katakura, Tetsuo Maruyama, Toru Arase, Yushi Yoshimasa, Shoko Tomisato, Sayaka Uchida, Hirotaka Masuda, Hiroshi Uchida, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki
2. 発表標題 [JSOG Congress Encouragement Award] UDP-glucose, a cellular danger signal, promotes the invasion of human extravillous trophoblast cells via P2RY14
3. 学会等名 第37回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉政佑之, 丸山哲夫, 升田博隆, 内田 浩, 内田明花, 片倉慧美, 富里祥子, 田中 守, 青木大輔
2. 発表標題 [高得点演題] 子宮内膜脱細胞化骨格の移植は子宮内膜の全層欠損を修復する
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会 (WEB開催)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 守俊  (SATO Moritoshi)  (00323501)	東京大学・大学院総合文化研究科・教授    (12601)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高尾 知住 (TAKAO Tomoka) (40612429)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員  (32612)	
研究分担者	升田 博隆 (MASUDA Hirotaka) (80317198)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師（非常勤）  (32612)	
研究分担者	内田 浩 (UCHIDA Hiroshi) (90286534)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師  (32612)	
研究分担者	宮崎 薫 (MIYAZAKI Kaoru) (90445370)	慶應義塾大学・医学部・研究員  (32612)	削除：2021年12月9日

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	吉政 佑之 (YOSHIMASA Yushi)		
研究協力者	富里 祥子 (TOMISATO Shoko)		
研究協力者	片倉 慧美 (KATAKURA Satomi)		

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------